

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
11. Januar 2001 (11.01.2001)

PCT

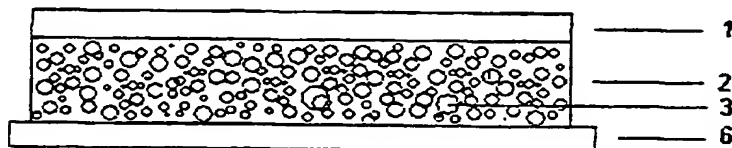
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/01967 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 9/70 (74) Anwalt: SCHMIDT, Werner; LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, Postfach 1525, D-56605 Andernach (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/05658
- (22) Internationales Anmeldedatum: 20. Juni 2000 (20.06.2000) (81) Bestimmungsstaaten (national): AU, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PL, RU, TR, US, ZA.
- (25) Einreichungssprache: Deutsch (84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
199 30 340.1 2. Juli 1999 (02.07.1999) DE
199 58 554.7 4. Dezember 1999 (04.12.1999) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG [DE/DE]; Lohmannstrasse 2, D-56626 Andernach (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MÜLLER, Walter [DE/DE]; Engerserstrasse 56, D-56564 Neuwied (DE).
- Veröffentlicht:
— Mit internationalem Recherchenbericht.
— Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist: Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: MICRORESERVOIR SYSTEM ON THE BASIS OF POLYSILOXANES AND AMBIPHILIC SOLVENTS

(54) Bezeichnung: MIKRORESERVOIRSYSTEM AUF BASIS VON POLYSILOXANEN UND AMBIPHILEN LÖSEMITTELN



(57) Abstract: The invention relates to a transdermal therapeutic system on the basis of polysiloxane which contains microreservoirs filled with an active substance and one ambiphilic solvent.

(57) Zusammenfassung: Ein transdermales therapeutisches System auf Basis von Polysiloxan, enthaltend Mikroreservoirs mit Wirkstoff und einem ambiphilen Lösemittel.

WO 01/01967 A1

Mikroreservoirsystem auf Basis von Polysiloxanen und ambiphilen Lösemitteln.

Transdermale therapeutische Systeme (TTS) können unter Vernachlässigung von wenig gebräuchlichen Sonderformen in zwei Grundtypen unterschieden werden, die sogenannten Matrixsysteme und die sogenannten Reservoirsysteme.

Bei den sogenannten Matrixsystemen ist im einfachsten Fall der Wirkstoff in einer selbstklebenden Schicht gelöst bzw. zum Teil auch nur suspendiert oder dispergiert in Form von Kristallen.

Die von den Matrixsystemen zu unterscheidenden Reservoirsysteme stellen eine Art Beutel aus einer inerten Rücksicht und einer wirkstoffdurchlässigen Membran dar, wobei sich der Wirkstoff in einer flüssigen Zubereitung in diesem Beutel befindet. Meistens ist die Membran mit einer Kleberschicht versehen, die der Verankerung des Systems auf der Haut dient.

Systeme mit flüssigen Mikroreservoirien können gewissermaßen als Zwitter aus den beiden Grundformen angesehen werden. Auch hier befindet sich der Wirkstoff zum größten Teil nicht in den polymeren Bestandteilen des Systems, sondern in den flüssigen Mikroreservoirien, die in die Polymerschichten eingebettet sind. In ihrem einfachsten Fall sind die flüssigen Mikroreservoirie in eine selbstklebenden Polymerschicht eingebettet, wobei der Kleber dann selbst als eine Art Membran aufgefaßt werden kann. Ein so gestaltetes System ist rein äußerlich nicht von einem gewöhnlichen Matrixsystem zu unterscheiden. Erst bei der mikroskopischen Betrachtung sind die Mikroreservoirie und damit die heterogene Struktur des Kleberfilms zu erkennen. Ein solches System in seiner einfachsten Ausführung ist in Figur 1 dargestellt.

Ist jedoch die so mit Wirkstoff beladene Schicht nicht oder nicht ausreichend selbstklebend, kann eine weitere geeignete selbstklebende Schicht, die zur Verankerung des Systems auf der Haut dient, aufgebracht werden. Die gleiche Maßnahme kann dann nötig sein, um die Rückschicht des Systems besser auf der

5 wirkstoffbeladenen Schicht zu verankern. Ein solches System mit zwei zusätzlichen Kleberschichten ist in Figur 2 dargestellt. Natürlich ist auch bei solchen Systemen die Möglichkeit gegeben, hautseitig die wirkstoffbeladene Schicht mit einer Steuermembran und dann gegebenenfalls diese Membran hautseitig mit einer Hautkleberschicht zu versehen. Auch diese Hautkleberschicht kann dann zur

10 Abgabe einer Initialdosis mit Mikroreservoirren ausgestattet sein.

Bevorzugtes Polymer für Mikroreservoirsysteme sind Polysiloxane. Polysiloxane haben nur ein geringes Lösevermögen für Wirkstoffe. Dies bedeutet, daß die Wirkstoffe in Polysiloxanen ohne Zusätze zum größten Teil nur dispergiert und nicht

15 im Polymer gelöst vorliegen.

Durch die Verwendung von Mikroreservoirren mit physiologisch akzeptablen Lösemitteln für den einzuarbeitenden Wirkstoff kann die Beladung mit gelöstem Wirkstoff wesentlich verbessert werden.

20

Wirkstoffabgabesysteme mit Mikroreservoirren sind beschrieben in den US-Patentschriften 3,946,106 und 4,053,580, bei denen als Basis für die sehr hydrophilen Flüssigreservoirre Polyethylenglykol, Propylenglykol oder 1,3-Butandiol in Abmischung mit Wasser und als Polymer ein spezielles in-situ vernetzbares

25 Zweikomponentenpolysiloxan eingesetzt wird. Die in diesen beiden Patentschriften beschriebenen Systeme sind jedoch für die transdermale Applikation nicht vorgesehen und ungeeignet.

In der US-Patentschrift 4,814,184 ist ein transdermales System auf Basis von einem

30 Polysiloxan, einem Emulgator auf Basis einer polyoxethylierten Organopolysiloxanverbindung und einem polaren hydrophilen Wirkstoff, gelöst in einer hydrophilen Flüssigkeit, beschrieben. Speziell genannt als Lösemittel für den

hydrophilen polaren Wirkstoff werden Polyethylenglykole mit einem Molekulargewicht zwischen 200 und 2000. Der Nachteil dieses Systems ist es, daß ein Emulgator benötigt wird und polare hydrophile Lösemittel nur hydrophile polare Wirkstoffe in genügender Menge lösen. Sie sind damit nicht geeignet für Wirkstoffe mit mittlerer Polarität, die gerade wegen dieser Eigenschaft für die transdermale Verabreichung besonders gut geeignet sind.

In der US-Patentschrift 5,145,682 ist ein System für Estradiol und Estradiolderivate, gegebenenfalls in Kombination mit einem Gestagen beschrieben, bei dem wasserunlösliche bzw. mit Wasser nicht mischbare permeationsfördernde Mittel - speziell genannt ist n-Dodecylalkohol - in Form von Mikroreservoirien in eine selbstklebende Polymerschicht eingearbeitet sind. Auch solche sehr lipophilen Substanzen wie mittel- und langkettige Alkohole sind keine guten Lösemittel für Wirkstoffe mit mittlerer Polarität und damit auch nicht für das in dieser Patentschrift ausdrücklich erwähnte Estradiol. Ihre Aufgabe ist es daher nicht, den Wirkstoff zu lösen, sondern lediglich als permeationsfördernde Mittel zu wirken und die Barrierefunktion des Stratum Corneums zu reduzieren.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es nun, durch die Verwendung von geeigneten physiologisch akzeptablen Lösemitteln die Beladung von Silikonklebern mit gelösten Wirkstoffen mittlerer Polarität zu verbessern und damit den Einsatzbereich von Silikonklebern und Mikroreservoirsystemen zu erweitern.

Dies gelingt erfindungsgemäß dadurch, daß zur Bildung von Mikroreservoirien ambiphile, bevorzugt bei Raumtemperatur flüssige dipolare organische Lösemittel verwendet werden, die aufgrund ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften nur eine beschränkte Mischbarkeit mit Silikonpolymeren aufweisen und zusätzlich zu einem gewissen Grad, vorzugsweise mindestens im Gew.-Verhältnis von einem Teil Lösemittel mit 3 Teilen Wasser, z. B. 1:1 mit Wasser mischbar sind.

Der Begriff „ambiphile Lösemittel“ besagt, was durch den Wortteil „ambi“ ausgesagt wird, daß diese Stoffe eine zweifache Philie aufweisen, nämlich sowohl eine gewisse

Hydrophilie als auch eine gewisse Lipophilie. Es handelt sich bei ihnen in erster Linie um dipolare organische Lösemittel. Die Mischbarkeit mit Silikonpolymeren beträgt zweckmäßig nicht mehr als 20 Gew.-%

- 5 Ambiphile Lösemittel stehen bezüglich ihrer Eigenschaften zwischen den sehr polaren Lösemitteln wie Wasser und den sehr lipophilen Lösemitteln wie Alkanen, niederen Fettalkoholen (mit 6-12 C-Atomen) und Diethylether. Das heißt, daß sie zu einem gewissen Grad mit organischen Flüssigkeiten wie Ethylacetat und hydrophilen Lösemitteln wie Methanol oder Wasser mischbar sind und damit ein gutes
- 10 Lösevermögen für nicht zu lipophile und nicht zu hydrophile Substanzen, also Wirkstoffe mittlerer Polarität haben.

Die Mikroreservoirsysteme, die unter Verwendung solcher ambiphilen, insbesondere dipolaren organischen Lösemittel im Sinne dieser Erfindung hergestellt sind, können

15 generell wie folgt charakterisiert werden:

- Transdermales therapeutisches System, umfassend eine für Wirkstoffe undurchlässige Rückschicht, zumindest eine Polymerschicht mit darin enthaltenen, d. h. dispergierten Mikroreservoirien und mindestens einem Wirkstoff und eine vor
- 20 Gebrauch zu entfernende Schutzschicht, dadurch gekennzeichnet, daß
- der Polymeranteil der Polymerschicht zumindest zu 70, vorzugsweise zumindest zu 80 Gew.-%, aus Polysiloxanen besteht,
 - die Mikroreservoirie den Wirkstoff in gelöster Form enthalten,
 - das Lösemittel für den Wirkstoff mindestens 50, vorzugsweise mindestens 80
 - 25 Gew.-% eines ambiphilen Lösemittels enthält,
 - das ambiphile Lösemittel zu nicht mehr als etwa 20 Gew.-% in Polysiloxanen löslich ist.

Vorzugsweise ist das ambiphile Lösemittel mit Wasser zumindest in einem

30 Gewichtsverhältnis von einem Teil Lösemittel zu 3 Teilen Wasser mischbar.

Die beschränkte Mischbarkeit mit Polysiloxanen beruht auf den polaren Eigenschaften der ambiphilen, insbesondere dipolaren Lösemittel und ist ein wichtiges Kriterium, da es einerseits die Ausbildung von Mikroreservoirien erst erlaubt und andererseits vermeidet, daß wegen zu hoher Mischbarkeit die Kohäsion der aus Polysiloxanen gebildeten Filme in nicht zu akzeptierender Weise geschädigt wird. Eine Wassermischbarkeit von mindestens etwa 25 Gew.-%, z. B. 1:1, ist ebenfalls Ausdruck des Charakters dieser Lösemittel. Sie sind dadurch in der Lage, Wirkstoffe mit mittlerer Polarität, die die Mehrzahl der Wirkstoffe mit Eignung zur transdermalen Anwendung repräsentieren, in der notwendigen Konzentration zu lösen.

Geeignete Lösemittel für den Wirkstoff können unter Verbindungen gefunden werden, die dadurch charakterisiert sind, daß sie über mindestens eine freie Hydroxylgruppe und mindestens einen weiteren Ethersauerstoff oder zumindest über 2 freie Hydroxylgruppen verfügen.

Die begrenzte Löslichkeit in Polysiloxanen (höchstens 20 Gew.-%) kann experimentell wie folgt bestimmt werden: Zu einer Lösung des Polysiloxans werden, bezogen auf den Feststoff, etwa 20 Gew.-% des zu testenden Lösemittels gegeben; die Mischung wird schnell gerührt und anschließend auf eine transparente Folie beschichtet. Das Lösemittel des Polysiloxans wird nun bei einer 40°C nicht überschreitenden Temperatur entfernt. Der resultierende Film wird anschließend unter dem Mikroskop auf Tröpfchen des zu testenden Lösemittels untersucht. Sind Tröpfchen zu erkennen, ist damit gesichert, daß die Löslichkeit unterhalb von 20 Gew.-% liegt.

Beispiele für solche Lösemittel sind die verschiedenen Butandiole, insbesondere das 1,3-Butandiol, Dipropylenglykol, Tetrahydrofurfurylalkohol, Diethylenglykoldimethylether, Diethylenglykolmonoethylether, Diethylenglykolmonobutylether, Propylenglykol, Dipropylenglykol, Carbonsäureester von Tri- und Diethylenglykol, polyoxyethylierte Fettalkohole von 6-18 C-Atomen.

Zur Erzielung der für den jeweiligen Wirkstoff idealen Sättigungslöslichkeit können diese Lösemittel auch in Abmischungen verwendet werden. Idealerweise sind die Mikroreservoirs bis auf die in ihnen enthaltenen Wasserspuren und den während der Herstellung nicht vermeidbaren Wassereintrag frei von Wasser. Trotzdem kann es in
5 Einzelfällen von Vorteil sein, dem Lösemittel Wasser zur Erniedrigung oder Erhöhung der Löslichkeit der Wirkstoffe in gewissen Mengen beizumischen.

Im allgemeinen haben diese Lösemittel einen Siedepunkt von über 80 °C, insbesondere über 110 °C unter Normalbedingungen. Dies ist keine strikte
10 Einschränkung, macht es aber einfacher, das Lösemittel des Polysiloxans während des Herstellprozesses relativ selektiv zu entfernen, ohne das Lösemittel der Mikroreservoirs in nicht mehr akzeptablen Mengen mit abzuziehen.

Den amphiphilen Lösemitteln können kleinere Anteile an Zusätzen wie Tri- und
15 Partialglyceride mittlerer und höherer Fettalkohole und Fettsäuren (C₁₂ – C₂₂) sowie die weiter unten genannten Hilfsstoffe (außer Füllstoffen) zugemischt werden.

Zur Herstellung der Systeme wird der Wirkstoff in dem für ihn geeigneten Lösemittel, bzw. Lösemittelgemisch, gelöst und diese Lösung zu der Lösung des Polysiloxans
20 gegeben. Neben dem amphiphilen und in dem System verbleibenden Lösemittel können dabei auch zusätzlich niedrig siedende Lösemittel wie Ethanol verwendet werden, die später zusammen mit den Lösemitteln des Polysiloxans entfernt werden. Durch schnelles Rühren wird nun die Lösung des Wirkstoffs in der Lösung des
25 Polymers dispergiert. Die resultierende Dispersion wird auf eine abhäsiv (dehesiv) ausgerüstete Folie, z.B. mit einem Erichsen-Rakel, in der gewünschten Dicke beschichtet und das Lösemittel des Polymers bei Temperaturen von 25 - 100 °C, bevorzugt zwischen 30 und 80 °C entfernt. Naturgemäß sollte in jedem Falle der
30 Siedepunkt des amphiphilen Lösemittels über dem des Lösemittels für das Polysiloxan liegen, zweckmäßig mindestens 10, vorzugsweise mindestens 30 °C. Anschließend wird der getrocknete Film mit einer als Rückschicht dienenden Folie kaschiert. Dann werden die Systeme ausgestanzt. Ist der resultierende Film nicht oder nur ungenügend klebend, kann er nach Standardverfahren mit einer

zusätzlichen Hautkleberschicht und einer Verankerungsschicht zur Rückschicht ausgestattet werden.

5 Selbstverständlich können, wenn vorteilhaft, in das System weitere Hilfsstoffe wie permeationsfördernde Stoffe, Füllstoffe, viskositätsbeeinflussende Verbindungen, Kristallisationsinhibitoren oder pH-regulierende Substanzen eingearbeitet werden.

Permeationsfördernde Stoffe dienen dazu, die Barriereigenschaften des Stratum Corneums im Sinne einer Erhöhung der Wirkstoffdurchlässigkeit zu beeinflussen.
10 Solche Substanzen sind dem Fachmann wohlbekannt und es muß - wenn notwendig - durch Permeationsstudien der für den jeweiligen Wirkstoff geeignete Stoff gefunden werden.

Füllstoffe wie Silicagele, Titandioxid und Zinkoxid können in Verbindung mit dem
15 Polymer eingesetzt werden, um einige physikalische Parameter wie Kohäsion und Klebkraft in der gewünschten Art und Weise beeinflussen.

Viskositätserhöhende Substanzen werden bevorzugt in Verbindung mit der Wirkstofflösung eingesetzt. So wurde gefunden, daß die Dispersion der
20 Wirkstofflösung in der Lösung des Polymers durch eine etwas erhöhte Viskosität der Wirkstofflösung erleichtert wird und zusätzlich die Dispersion an Stabilität gewinnt. Geeignete Substanzen zur Erhöhung der Viskosität der Wirkstofflösung sind z.B. Cellulosederivate wie Ethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und hochmolekulare Polyacrylsäuren bzw. deren Salze und/oder Derivate wie Ester.

25 Die bevorzugte Größe der Mikroreservoirs reicht von 5 – 50 µm und hängt im wesentlichen von der Dicke der die Mikroreservoirs enthaltenden Schicht ab. Generell kann gesagt werden, daß die maximale Größe der Mikroreservoirs 80 % der Dicke der Polymerschicht nicht überschreiten soll. Besonders bevorzugt wird
30 eine Größe zwischen 5 und 30, insbesondere 10 und 25 µm, da diese Größe verträglich ist mit den üblichen Dicken wirkstoffbeladener Filme.

pH-Regulierende Substanzen werden vielfach in Verbindung mit der Wirkstofflösung eingesetzt, da Wirkstoffe mit sauren oder basischen Gruppen eine stark pH-abhängige Löslichkeit und Permeationsrate durch die menschliche Haut haben. Durch den pH-Wert kann deshalb die Abgaberate unter in-vivo-Bedingungen
5 gesteuert werden.

Da die ambiphilen Lösemittel im Sinne dieser Erfindung fast alle einen bei Raumtemperatur nicht ganz zu vernachlässigenden Dampfdruck besitzen, ist es wichtig, daß die Systeme während der Lagerung kein Lösemittel verlieren. Es ist
10 deshalb wichtig, daß das Primärpackmittel sehr dicht gegenüber dem Lösemittel für den Wirkstoff ist und die inneren Schichten des Packstoffmaterials nur sehr begrenzt dieses Lösemittel aufnehmen. Als Primärpackmittel für transdermale therapeutische Systeme werden in den meisten Fällen heißsiegelbare Folienverbunde benutzt. Als
15 besonders geeignet für diese speziellen Systeme sind Folienverbunde, die eine geschlossene Aluminiumfolie besitzen und deren innere heißsiegelbare Schicht sehr dünn ist bzw. aus Barex besteht.

Barex-Harze sind gemäß M.Th. Schuler „Kunststoffe-Plastics“ 9/1974, Seiten 13-20 thermoplastisch verarbeitbare Barriere-Kunststoffe auf Acrylnitril-Basis, die durch
20 Copolymerisation von Acrylnitril mit ausgesuchten Monomeren hergestellt sind und sich durch besondere chemische Beständigkeit auszeichnen. Diese Kunststoffe zeigen sehr gute Sperreigenschaften gegen verschiedene Gase wie Sauerstoff, Kohlendioxid, Stickstoff sowie viele chemische Agenzien wie Säuren, Alkalien und Lösemittel. Speziell ist Barex ein mit einem Butadien-Acrylnitril-Elastomer
25 modifiziertes Acrylnitril-Methylacrylat-Copolymer. Wichtige Barex-Produkte sind durch eine Propfcopolymerisation von 73-77 Gewichtsteilen Acrylnitril und 23-27 Gewichtsteilen Methylacrylat in Gegenwart von 8-10 Gewichtsteilen Butadien-Acrylnitril-Copolymer mit einem Gehalt von etwa 70 Gew.-% Butadien hergestellt.

30 Geeignete Silikonpolymere werden von verschiedenen Herstellern geliefert. Als besonders geeignet haben sich Polydimethylsiloxane der Fa. Dow Corning erwiesen, die auch in einer aminresistenten Variante geliefert werden. Die aminresistente

Variante verfügt über keine freien Silanolgruppen, die in Gegenwart von basischen Wirkstoffen weitere Kondensationsreaktionen eingehen können.

Die Polysiloxane werden als Lösung in unterschiedlichen Lösemitteln geliefert. Als
5 besonders geeignet haben sich Lösungen in niedrigsiedenden Alkanen, insbesondere n-Hexan und n-Heptan gezeigt. Der besondere Vorteil dieser Lösemittel ist, daß sie als sehr lipophile unpolare Lösemittel nur sehr begrenzt mit den die Mikroreservoir bildenden ambiphilen, insbesondere dipolaren Lösemitteln mischbar sind und einen genügend hohen Dampfdruck besitzen, der es erlaubt, sie
10 bei moderaten Temperaturen zu entfernen, so daß das ambiphile Lösemittel für die Wirkstoffe in genügender Menge im System verbleibt. Durch die begrenzte Mischbarkeit der ambiphilen Lösemittel mit n-Hexan und n-Heptan kommt es bei Entfernung dieser Lösemittel zu keinen Phasentrennungen, und die in der noch nicht getrockneten, für die Beschichtung vorgesehenen Masse vorgefundene
15 Größenverteilung der wirkstoffbeladenen Tröpfchen des ambiphilen Lösemittels wird in etwa gleicher Größe auch im getrockneten Film vorgefunden.

Polysiloxane haben eine gewisse Neigung zum sogenannten kalten Fluß. Damit ist gemeint, daß sich solche Polymere wie sehr viskose Flüssigkeiten verhalten können
20 und aus dem Rand der Systeme austreten. Dieser kalte Fluß kann erfolgreich durch Füllstoffe wie z.B. Silicagel vermindert werden.

Polysiloxane können selbstklebend sein. Sie sind nur beschränkt mit klebrigmachenden Zusätzen mischbar. Trotzdem kann es im Einzelfall von Vorteil
25 sein, die Klebrigkeit durch den Zusatz geringer Mengen von Klebrigmachern (tackifier) wie Polyterpenen, Kolophoniumderivaten oder Silikonölen zu verbessern.

Als Material für die Rückschicht kommen Folien in Frage, die z.B. aus Polyethylen, Polypropylen, Polyestern wie Polyethylenterephthalat, einem Copolymer aus Ethylen
30 und Vinylacetat (EVA) und Polyvinylchlorid bestehen. Solche Folien können auch aus Laminaten unterschiedlicher Polymerer bestehen und zusätzlich Farbschichten und/oder Farbpigmente enthalten. Solche Folien sind dem Fachmann wohlbekannt,

und es kann ohne Problem die für den jeweiligen Zweck beste Folie gefunden werden.

5 Als Material für die wiederentfernbar Schutzfolie kommen vor allem für Silikonkleber abhäsiv ausgerüstete Polyethylenterephthalatfolien in Frage.

Systeme im Sinne dieser Erfindung zeichnen sich durch eine gute Wirkstoffabgabe bei Applikation auf der Haut aus. Dies ist darauf zurückzuführen, daß die ambiphilen Lösemittel während des Tragens Wasser aus der Haut aufnehmen und sich dieses
10 Wasser aufgrund der sehr lipophilen Natur der Polysiloxane in den Mikroreservoirsammelt. Durch diese Wasseraufnahme reduziert sich die Sättigungslöslichkeit des Wirkstoffs in den Mikroreservoirs, was zu einer erhöhten bzw. trotz Wirkstoffabgabe relativ konstanten thermodynamischen Aktivität des Wirkstoffs führt.

15 Ein weiterer Faktor, der zu einer hohen bzw. konstanten thermodynamischen Aktivität des Wirkstoffs während der Applikationszeit führt, ist die Tatsache, daß ambiphile Lösemittel im Sinne dieser Erfindung selbst transdermal resorbiert werden. Dadurch wird die Menge des sich während der Tragezeit noch im System befindlichen Lösemittels geringer und damit die thermodynamische Aktivität des
20 Wirkstoffs entsprechend erhöht bzw. trotz Wirkstoffabgabe auf einem hohen Niveau gehalten.

Bezüglich der Art des Wirkstoffs gibt es eigentlich nur die Einschränkung, daß er sich, bezogen auf die sich aus der Dosis und die beabsichtigte Verwendungsdauer
25 notwendige Menge, in die mit Mikroreservoirs ausgestattete Polysiloxanschicht des transdermalen therapeutischen Systems einarbeiten läßt. Als Obergrenze ergibt sich aus praktischen Erwägungen heraus eine Tageshöchstdosis von etwa 10 mg.

Beispielhaft seien genannt: Hormone wie Estradiol und seine Derivate, Gestagene
30 wie Norethisteronacetat und Levonorgestrel, Androgene wie Testosteron und seine Derivate, β -Blocker wie Bupranolol und Carvedilol, Calciumantagonisten wie Nimodipin, Nifedipin und Lacidipin, ACE-Hemmer wie Captopril, Antiemetika wie

Scopolamin, Psychopharmaka wie Haloperidol, Fluoxetin, Mianserin, Amitriptylin, Clomipramin und Paroxetin, Schmerzmittel wie Buprenorphin und Fentanyl, Antiasthmatica wie Salbutamol und Tolubuterol, Antiparkinsonmittel wie Biperiden und Selegilin, Muskelrelaxantia wie Tizanidin, Antihistaminika wie Dimethinden, 5 Doxylamin, Alimemazin und Carbinoxamin.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Systeme im Sinne dieser Erfindung vorteilhaft geeignet sind für die transdermale Verabreichung von Wirkstoffen mit mittlerer Polarität und einer ca. 10 mg nicht übersteigenden Tagesdosis.

10

In den folgenden Beispielen wird die Herstellung einiger typischer Systeme beschrieben. Mit einigen Systemen, hergestellt wie in den Beispielen 2 und 4 beschrieben, wurden in-vitro Permeationsstudien unter Verwendung von dem Fachmann bekannten Franz-Diffusionszellen und menschlicher Epidermis 15 durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studien sind in den Fig. 3 und 4 graphisch dargestellt.

Beispiel 1:

20

1,0 g Estradiol-hemihydrat werden in 10,0 g Diethylenglykolmonoethylether gelöst. Diese Lösung wird durch schnelles Rühren in 55,0 g eines aminresistenten Polydimethylsiloxans (BIO-PSA 4201 der Fa. Dow Corning; 73% Feststoffgehalt) dispergiert. Diese Masse wird mit einem Erichsen-Rakel auf eine abhäsiv 25 ausgerüstete Polyethylenterephthalatfolie (Scotchpak 1022 Fa. 3M) in einer Dicke von 400 µm beschichtet und das Lösemittel durch 20-minütiges Trocknen bei ca. 45°C entfernt.

Der getrocknete Film wird mit der Rückschicht laminiert (Scotchpak 1220 der Fa. 3M). Daraus werden die Pflaster gestanzt und in Beuteln des Primärpackstoffs 30 eingesiegelt.

Beispiel 2:

0,05 g Estradiol-hemihydrat und 0,5 g Norethisteronacetat werden in 4,5 g
5 Diethylenglykolmonoethylether gelöst. Diese Lösung wird durch schnelles Rühren in
20,5 g eines aminresistenten Polydimethylsiloxans (BIO-PSA 4301 der Fa. Dow
Corning, 73% Feststoffgehalt) dispergiert. Diese Masse wird mit einem Erichsen-
Rakel in einer Dicke von 400 µm auf eine abhäsiv ausgerüstete Folie (Scotchpak
1022) beschichtet und das Lösemittel durch 20-minütiges Trocknen bei ca. 45°C
10 entfernt. Der getrocknete Film wird anschließend mit der Rückschicht (Scotchpak
1220) laminiert .

BIO-PSA 4301 wird in einer Dicke von 50 µm auf eine abhäsiv ausgerüstete Folie
(Scotchpak 1022) beschichtet und das Lösemittel durch 20-minütiges Trocknen bei
15 ca. 45°C entfernt. Nun wird von dem zuerst hergestellten wirkstoffbeladenen Film die
Schutzfolie (Scotchpak 1022) entfernt und der Film auf die im zweiten Schritt
hergestellte Haftkleberschicht für die Haut laminiert. Aus dem resultierenden
Gesamtlaminat werden nun die Pflaster gestanzt und in Beuteln des
Primärpackstoffs eingesiegelt.

20

Beispiel 3:

1,0 g Bupranolol werden in 3,0 g Tetrahydrofurfurylalkohol gelöst. Diese Lösung wird
durch schnelles Rühren in 21,9 g einer BIO-PSA 4301-Lösung (73% Feststoffgehalt)
25 dispergiert. Diese Masse wird mit einem Erichsen-Rakel auf eine abhäsiv
ausgerüstete Folie (Scotchpak 1022) in einer Dicke von 400 µm beschichtet und das
Lösemittel durch 20-minütiges Trocknen bei ca. 45°C entfernt. Der getrocknete Film
wird mit der Rückschicht laminiert (Scotchpak 1220). Daraus werden die Pflaster
gestanzt und in Beuteln des Primärpackstoffs eingesiegelt.

Beispiel 4:

1,0 g Testosteron, 1,0 g Nicotinsäureamid und 0,4 g Ölsäure werden in 6,2 g
5 Diethylenglykolmonoethylether und 6,2 g 1,3-Butandiol gelöst. Diese Lösung wird
durch schnelles Rühren in 60 g einer BIO-PSA 4201-Lösung (73% Feststoffgehalt)
dispergiert. Diese Masse wird mit einem Erichsen-Rakel in einer Dicke von 400 µm
auf eine abhäsiv ausgerüstete Folie (Scotchpak 1022) beschichtet und das
Lösemittel durch 20-minütiges Trocknen bei ca. 45°C entfernt. Der getrocknete Film
10 wird anschließend mit der Rückschicht (Scotchpak 1220) laminiert .

BIO-PSA 4301 wird in einer Dicke von 50 µm auf eine abhäsiv ausgerüstete Folie
(Scotchpak 1022) beschichtet und das Lösemittel durch 20-minütiges Trocknen bei
ca. 45°C entfernt. Nun wird von dem zuerst hergestellten wirkstoffbeladenen Film die
15 Schutzfolie (Scotchpak 1022) entfernt und der Film auf die im zweiten Schritt
hergestellte Haftkleberschicht laminiert. Aus dem resultierenden Gesamtlaminat
werden nun die Pflaster gestanzt und in Beuteln des Primärpackstoffs eingesiegelt.

20 In den Figuren 1 bis 4 haben die Ziffern folgende Bedeutung:

- (1) = Rückschicht
- (2) = Polymerschicht
- (3) = wirkstoffhaltige Mikroreservoir
- (4) = Verankerungsschicht
- 25 (5) = Hautkleberschicht
- (6) = Schutzschicht

Patentansprüche

1. Transdermales therapeutisches System, umfassend eine für Wirkstoffe undurchlässige Rückschicht, mindestens eine Polymerschicht mit darin enthaltenen
5 Mikroreservoirien und mindestens einem Wirkstoff und eine vor Gebrauch zu entfernende Schutzschicht, dadurch gekennzeichnet, daß
- a) der Polymeranteil der Polymerschicht mindestens zu 70, vorzugsweise mindestens zu 80 Gew.-% aus Polysiloxanen besteht,
 - b) die Mikroreservoirie den Wirkstoff in gelöster Form enthalten,
 - 10 c) das Lösemittel für den Wirkstoff zu mindestens 50, vorzugsweise mindestens 80 Gew.-% aus einem ambiphilen, insbesondere dipolaren organischen Lösemittel besteht und
 - d) das ambiphile Lösemittel zu nicht mehr als etwa 20 Gew.-% in Polysiloxan löslich und vorzugsweise mit Wasser zumindest in einem Gewichts-
15 verhältnis von einem Teil Lösemittel zu 3 Teilen Wasser mischbar ist.
2. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Polysiloxan aminresistent ist.
- 20 3. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikroreservoirie nach Herstellung im wesentlichen frei von Wasser sind.
4. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der
25 Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Polysiloxan selbstklebend ist und gegebenenfalls wenigstens einen Füllstoff enthält.
5. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der
30 Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die mikroreservoirhaltige Schicht zumindest mit einer weiteren, mikroreservoirfreien, selbstklebenden Schicht zur Verankerung auf der Haut versehen und/oder zur Verankerung mit der Rückschicht versehen ist.

6. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das ambiphile Lösemittel bei Raumtemperatur flüssig ist, zweckmäßig einen Siedepunkt unter

5 Normalbedingungen von über 80 °C, insbesondere über 110 °C, aufweist, vorzugsweise Diethylenglykolmonoethylether, Diethylenglykoldimethylether, eines der Butandiole, Tetrahydrofurfurylalkohol, Dipropylenglykol, Propylenglykol oder eine Mischung davon und zweckmäßig zu nicht mehr als 20 Gew.-% in n-Hexan oder n-Heptan löslich ist.

10

7. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Siedepunkt des dipolaren Lösemittels über dem des Lösemittels für das Polysiloxan liegt, zweckmäßig mindestens 10, vorzugsweise mindestens 30 °C.

15

8. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die maximale Größe der Mikroreservoirs 80 % der Dicke der Polymerschicht nicht überschreitet, wobei die Mikroreservoirs einen Durchmesser von durchschnittlich 5 - 50, bevorzugt von 5 - 30

20

µm aufweisen.

9. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikroreservoirs neben dem Wirkstoff und dem ambiphilen Lösemittel einen Kristallisationsinhibitor, ein

25

viskositätserhöhendes Mittel und / oder eine pH-regulierende Substanz enthalten.

10. Verfahren zur Herstellung von mit wirkstoffhaltigen Mikroreservoirs beladenen Filmen aus Polysiloxanen, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in einem ambiphilen Lösemittel, das mindestens zu 50 Gew.-% aus

30

dipolaren organischen Lösemitteln besteht, gelöst wird, diese Lösung in einer Lösung eines Polysiloxans dispergiert wird, die resultierende Dispersion auf eine geeignete Folie beschichtet wird und

das Lösemittel des Polysiloxans bei Temperaturen zwischen 25 und 100 °C, bevorzugt zwischen 30 und 80 °C entfernt wird.

5

10

15

20

25

30

Fig. 1:

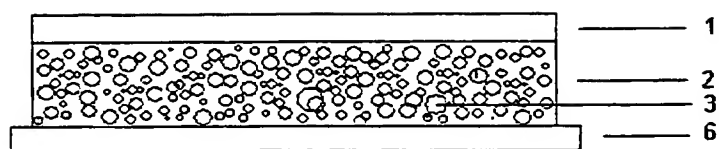


Fig. 2:

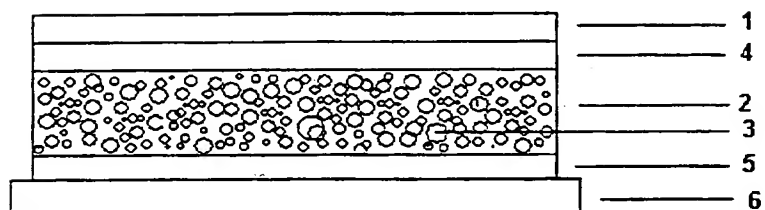


Fig. 3: Ergebnisse der Permeationsstudie eines
Estradiol/Norethisteronacetatpflasters gemäß Beispiel 2

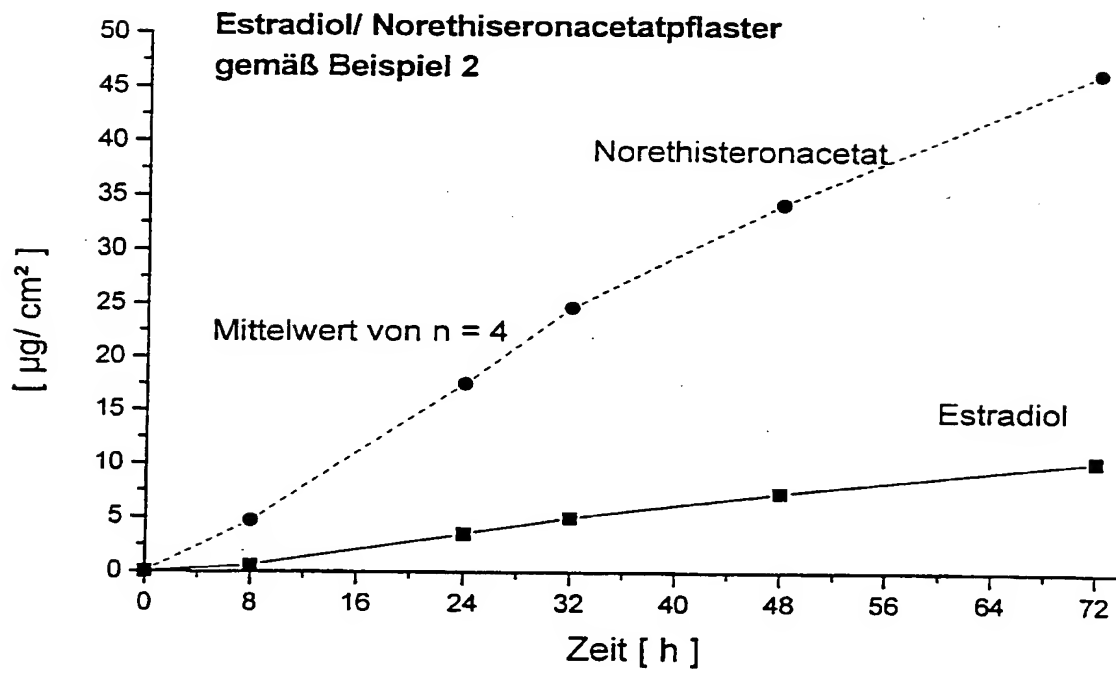
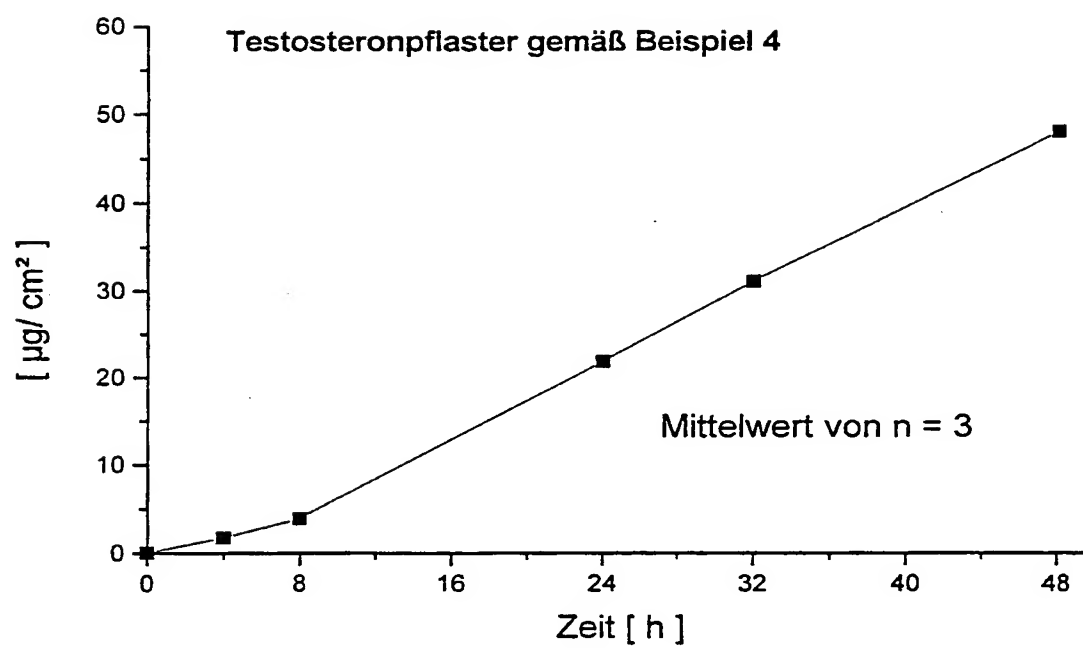


Fig.: 4 Ergebnisse der Permeationsstudie eines Testosteronpflasters gemäß Beispiel 4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. No.

PCT/EP 00/05658

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 87 07138 A (RUTGERS, STATE UNIVERSITY OF NEW JERSEY, U.S.A.) 3 December 1987 (1987-12-03) claims 1-5, 10, 11, 17 page 14, line 16 - line 44 page 15, line 46 - page 16, line 32 page 23, line 52 - page 24, line 35 page 18, line 45 - page 19, line 15 page 12, line 40 - page 13, line 52	1, 2, 4, 5, 8
A	WO 94 06383 A (RUTGERS, STATE UNIVERSITY OF NEW JERSEY, U.S.A.) 31 March 1994 (1994-03-31) claims 1, 5-12, 14-22 ----- -/--	1-10



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 December 2000

Date of mailing of the international search report

15/12/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. No.
PCT/EP 00/05658

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO 90 10425 A (RUTGERS, STATE UNIVERSIT YOF NEW JERSEY, U.S.A.) 20 September 1990 (1990-09-20) cited in the application claims 1,4-6,12-14,16,18 -----</p>	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/05658

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 8707138 A	03-12-1987	US 4883669 A	28-11-1989
		AT 109343 T	15-08-1994
		AU 7489587 A	22-12-1987
		AU 635182 B	11-03-1993
		AU 7526891 A	12-09-1991
		CA 1300019 A	05-05-1992
		DE 3750327 D	08-09-1994
		DE 3750327 T	08-12-1994
		DK 41988 A	28-01-1988
		EP 0269696 A	08-06-1988
		FI 880409 A	29-01-1988
		JP 2579982 B	12-02-1997
		JP 1501146 T	20-04-1989
		KR 9600553 B	09-01-1996
		NO 880356 A	23-03-1988
		US 5145682 A	08-09-1992
		US 5560922 A	01-10-1996
WO 9406383 A	31-03-1994	US 5788983 A	04-08-1998
		AU 4923493 A	12-04-1994
		CN 1092287 A	21-09-1994
		EP 0616514 A	28-09-1994
WO 9010425 A	20-09-1990	US 5145682 A	08-09-1992
		AU 652121 B	18-08-1994
		AU 5288190 A	09-10-1990
		AU 671020 B	08-08-1996
		AU 6480994 A	18-08-1994
		CA 2049288 A	09-09-1990
		DK 171138 B	01-07-1996
		EP 0455753 A	13-11-1991
		JP 4503810 T	09-07-1992
		NO 904847 A	03-01-1991
		US 5560922 A	01-10-1996

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter. Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/05658

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K9/70

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 87 07138 A (RUTGERS, STATE UNIVERSITY OF NEW JERSEY, U.S.A.) 3. Dezember 1987 (1987-12-03) Ansprüche 1-5, 10, 11, 17 Seite 14, Zeile 16 - Zeile 44 Seite 15, Zeile 46 - Seite 16, Zeile 32 Seite 23, Zeile 52 - Seite 24, Zeile 35 Seite 18, Zeile 45 - Seite 19, Zeile 15 Seite 12, Zeile 40 - Seite 13, Zeile 52	1, 2, 4, 5, 8
A	WO 94 06383 A (RUTGERS, STATE UNIVERSITY OF NEW JERSEY, U.S.A.) 31. März 1994 (1994-03-31) Ansprüche 1, 5-12, 14-22 ----- -/-	1-10

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. Dezember 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

15/12/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Scarponi, U

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/05658

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>WO 90 10425 A (RUTGERS, STATE UNIVERSIT YOF NEW JERSEY, U.S.A.) 20. September 1990 (1990-09-20) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1, 4-6, 12-14, 16, 18</p>	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/05658

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 8707138 A	03-12-1987	US 4883669 A	28-11-1989
		AT 109343 T	15-08-1994
		AU 7489587 A	22-12-1987
		AU 635182 B	11-03-1993
		AU 7526891 A	12-09-1991
		CA 1300019 A	05-05-1992
		DE 3750327 D	08-09-1994
		DE 3750327 T	08-12-1994
		DK 41988 A	28-01-1988
		EP 0269696 A	08-06-1988
		FI 880409 A	29-01-1988
		JP 2579982 B	12-02-1997
		JP 1501146 T	20-04-1989
		KR 9600553 B	09-01-1996
		NO 880356 A	23-03-1988
		US 5145682 A	08-09-1992
		US 5560922 A	01-10-1996
WO 9406383 A	31-03-1994	US 5788983 A	04-08-1998
		AU 4923493 A	12-04-1994
		CN 1092287 A	21-09-1994
		EP 0616514 A	28-09-1994
WO 9010425 A	20-09-1990	US 5145682 A	08-09-1992
		AU 652121 B	18-08-1994
		AU 5288190 A	09-10-1990
		AU 671020 B	08-08-1996
		AU 6480994 A	18-08-1994
		CA 2049288 A	09-09-1990
		DK 171138 B	01-07-1996
		EP 0455753 A	13-11-1991
		JP 4503810 T	09-07-1992
		NO 904847 A	03-01-1991
		US 5560922 A	01-10-1996